

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-48260

(43) 公開日 平成7年(1995)2月21日

| | | | | |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 31/56 | A B Y | 9454-4C | | |
| 35/78 | X | 8217-4C | | |
| // C 0 7 J 63/00 | | 9051-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平5-211065

(22) 出願日 平成5年(1993)8月4日

(71) 出願人 000231109

株式会社ジャパンエナジー

東京都港区虎ノ門二丁目10番1号

(72) 発明者 松原 純子

神奈川県横浜市鶴見区馬場 2-12-10

(72) 発明者 米澤 司郎

大阪府堺市三原台 2-4-10

(74) 代理人 弁理士 並川 啓志

(54) 【発明の名称】 血球増加剤

(57) 【要約】

【目的】 副作用が少なく、血小板や赤血球等の血球を著しく増加させ、延命作用を有する血球増加剤の提供。

【構成】 ウルソール酸またはその塩を有効成分とする血球増加剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ウルソール酸またはその塩を有効成分とする血球増加剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、血球増加剤、特に、放射線被曝や薬の副作用による血球の減少の際に用いることができる血球増加剤に関する。

【0002】

【従来の技術】癌の放射線療法や化学療法を行なうと、血球細胞の分化増殖の阻害を含む造血機能の抑制が生じ、免疫機能が低下する等の副作用が生じる。これらの療法により生体内に細胞障害性の強いフリーラジカルが産生されることが知られており、そのスカベンジング作用を利用した幾つかの副作用軽減剤が開発されている。

【0003】この副作用軽減剤としてラジカルスカベンジャーであるWR-2721やS-P等が、また造血機能促進剤である糖蛋白の造血因子を利用する顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)、エリスロポエチン(EPO)、顆粒球マクロファージコロニー形成刺激因子(GM-CSF)、インターロイキン3(IL-3)、コロニー形成刺激因子1(CSF-1)等が開発されている。しかし、これらには、発熱など副作用の激しいものが多く、実際に臨床に用いることが困難な状況にある。

【0004】

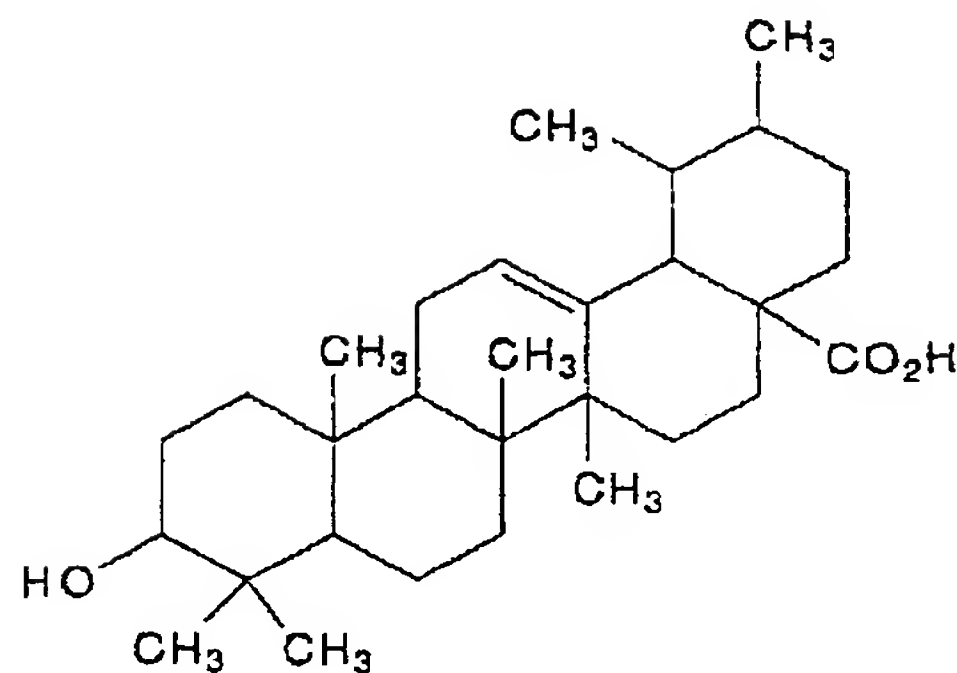
【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、多年、放射線防護作用について研究を進め、この過程で、ウルソール酸が放射線被曝により減少した血小板や赤血球を増加、回復させ、延命作用を有することを見出し、本発明に想倒した。

【0005】すなわち、本発明の目的は、副作用が少なく、血小板や赤血球等の血球を著しく増加させ、延命作用を有する血球増加剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明の血球増加剤は、ウルソール酸またはその塩を有効成分として含有させることからなるものである。ウルソール酸は、ウワウルシ、リンゴ、サクランボなどの果実や葉のろう状物質として広く分布しているもので、下記一般式(I)で示される構造を有している。

【化1】



【0007】このウルソール酸は、植物体から、一般的な有機溶剤、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類を用いて容易に抽出分離でき、この抽出精製物を用いることができるが、化学的合成品を用いても良い。このウルソール酸は、ナトリウム、カリウム等の無機塩、酢酸、クエン酸などの有機酸塩としても用いることができる。

【0008】このウルソール酸または塩は、日常食する果実や漢方生薬に含まれている物質であり、毒性が極めて低く、極めて安全性の高い物質である。本発明の血球増加剤を患者に投与する場合、症状の程度、患者の年齢、体重、

【0009】さらには健康状態等を勘案してその量を決定するが、一般的には、成人1日当たり約0.1~1000mgを経口あるいは経口の1日1回若しくはそれ以上投与すれば良い。

【0010】また本発明の血球増加剤は、例えば、注射剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、坐剤などの剤型で投与することができる。さらに、経口用固形製剤として用いる場合は、ウルソール酸若しくはこの塩に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤などを加え、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の薬剤として調製することが好ましい。この場合の賦形剤としては、乳糖、コーンスターチ、ブドウ糖、マンニトール、結晶セルロースなど、結合剤としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど、崩壊剤としては、デンプン、寒天、炭酸カルシウムなど、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが用いられる。錠剤、顆粒剤は必要により、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロースなどで被膜しても良い。

【0011】注射剤は、ウルソール酸若しくはこの塩に、必要に応じ、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤等を添加して調製することができる。

【0012】

【実施例】

【試験例】5週令のICR系マウス(雄)10匹を一群とし、3分以内に5.5GyのX線を全身照射し、次いでこ

の腹腔内にウルソール酸4mgを生理食塩水(0.9%塩化ナトリウム20.0mlに、グリセロールを0.3mlとカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩0.1gを添加したもの)0.2mlに懸濁した懸濁液を単回投与し、14日後に採血して、血小板と赤血球を計数した。

【0013】また、ウルソール酸を含まず生理食塩水(上記量のグリセロールとカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩は添加)のみを投与し、他は全く上記同様の操作を、比較のために行った。

*

*【0014】上記結果を投与群及び対照群として、血球の計数結果を表1に示した。尚、X線の照射やウルソール酸の投与等を全く行わなかったマウスの血球の計数結果を、表1に無処理群として示した。

【0015】さらに、7.2GyのX線を全身照射したマウスについて、上記と同様の投与を行ない、日毎の生存率を調べた。この結果を図1に示した。

【図1】

【表1】

| 個体No | 血 小 板 ($\times 10^4 \mu l$) | | | 赤 血 球 ($\times 10^4 \mu l$) | | |
|------|-------------------------------|-------|--------|-------------------------------|--------|--------|
| | 投与群 | 対照群 | 無処理群 | 投与群 | 対照群 | 無処理群 |
| 1 | 70.0 | 53.5 | 167.7 | 787 | 775 | 955 |
| 2 | 54.7 | 24.4 | 176.2 | 913 | 518 | 971 |
| 3 | 79.9 | 40.4 | 137.9 | 762 | 605 | 909 |
| 4 | 65.8 | 26.0 | 166.1 | 854 | 621 | 975 |
| 5 | 60.4 | 43.8 | 152.5 | 754 | 473 | 901 |
| 6 | 74.1 | 33.3 | 162.6 | 907 | 847 | 992 |
| 7 | 97.8 | 27.3 | 135.4 | 868 | 628 | 913 |
| 8 | 81.6 | 27.1 | — | 821 | 621 | — |
| 9 | 44.5 | 16.3 | — | 679 | 636 | — |
| 10 | 30.1 | — | — | 790 | — | — |
| 平 均 | 65.89 | 32.46 | 156.91 | 813.5 | 636 | 945.14 |
| 偏 差 | 19.55 | 11.50 | 15.54 | 73.67 | 115.01 | 36.83 |

【0016】この結果から明らかなように、放射線被曝に対し、ウルソール酸を投与した群は生存率が向上し、血小板や赤血球が対照群に比べ多く(t検定の結果、1%危険率で有為)、被曝によって減少した血球数を増加、回復させたことが分かる。

【0017】(実施例)

下記配合により、血球増加製剤を調製した。

【0018】カプセル剤

ウルソール酸 100mg
 乳糖 60mg
 結晶セルロース 33mg
 カルボキシメチルセルロースカルシウム 4mg
 ステアリン酸マグネシウム 4mg

【0019】細粒剤

ウルソール酸 50mg
 乳糖 250mg
 ソルビット 75mg

コーンスターチ 1.10mg

ヒドロキシプロピルセルロース 15mg

【0020】注射剤

ウルソール酸を、1N水酸化ナトリウム水溶液：エタノール＝3：8混合液に10%濃度で溶解し、全量を注射用蒸留水で100倍に希釈し、0.22 μ mのミリポアフィルターで無菌濾過し、バイアル瓶に1mlずつ分注し、

40

注射液とした。

【0021】

【発明の効果】本発明の血球増加剤は、副作用が少なく、血小板や赤血球等の血球を著しく増加させ、延命作用を有し、癌の放射線療法や化学療法等による血球細胞の分化増殖の阻害を含む造血機能の抑制等の副作用に対して、極めて有効なものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】試験例1におけるX線の照射後の投与群及び対照群のマウスの生存率を示す。

【図1】

